

Bloedstolling

Citation for published version (APA):

van Dam-Mieras, M. C. E., & Hemker, H. C. (1980). Bloedstolling. *Compitum*, 1980(2), 2-3.

Document status and date:

Published: 01/01/1980

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

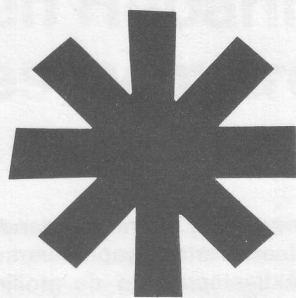
www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

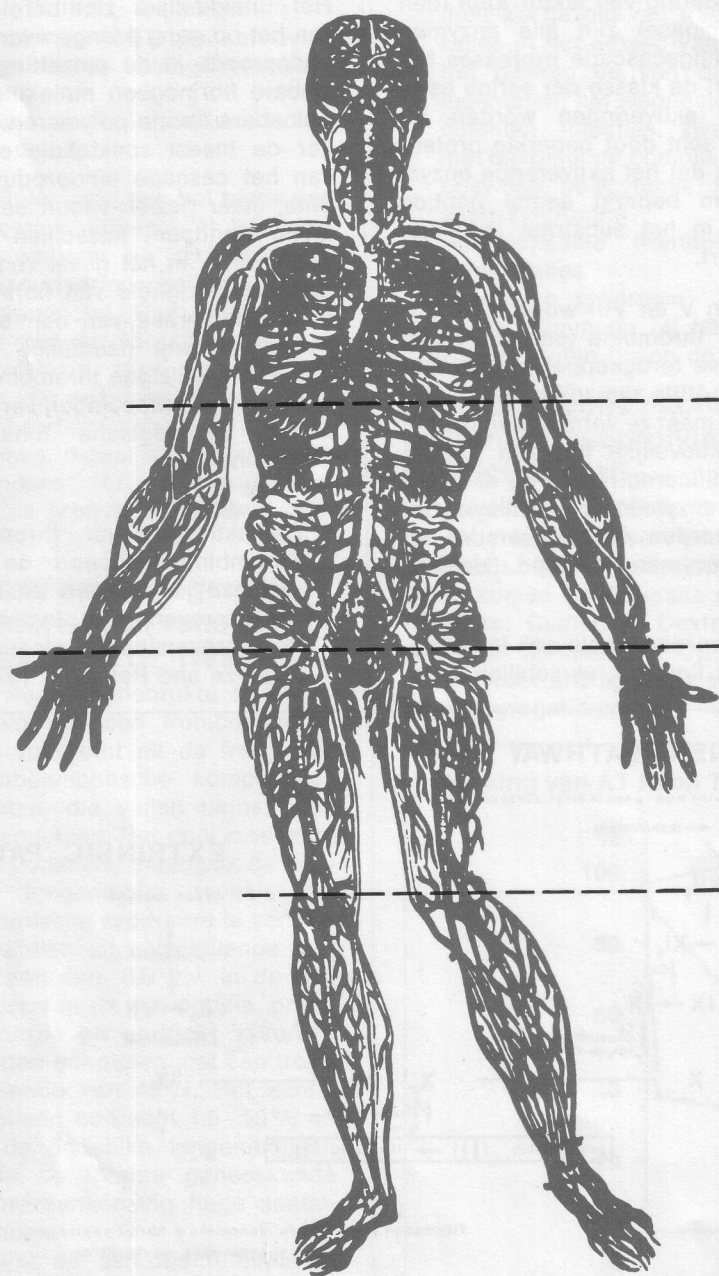
If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.



verzamelde werken



11.1 % *

68.3 % *

9.3 % *

In dit nummer

- Bloedstolling - een introductie
- Antithrombine III en Heparine - Klinische indicaties i.v.m. tromboseprofylaxis
- Fibrinolyse
- Nieuwe producten
 - Enzymun®-Test T3
 - Enzymun®-Test AFP
 - Enzymun®-Test Insuline
 - Heparine
 - Antithrombine III
 - Vitamine C bepaling
- ICL scientific-reagentia voor immunologie, serologie en microscopisch urine onderzoek
- Zelfkontrolle bij Diabetes Mellitus

* Lokatie van trombose in 322 gevallen van longembolie met dodelijke afloop, naar W. Mayer: „Thromboembolie-Prophylaxe in der Chirurgie“. Schattauer, Stuttgart 1967.

Bloedstolling

M. C. E. van Dam-Mieras, H. C. Hemker.

Biomedisch Instituut, Rijks Universiteit Limburg, Maastricht.

Bij de beschadiging van een bloedvat wordt de vorming van thrombine op gang gebracht. Het enzym thrombine is van cruciaal belang in het proces van haemostase en stolling. De omzetting van het proenzym prothrombine in het enzym thrombine wordt gekataliseerd door een systeem van verschillende eiwit factoren die in het plasma voorkomen.

De prothrombine thrombine omzetting kan op verschillende manieren op gang gebracht worden. Als bloed in contact komt met iets anders dan de intacte binnenlaag van een bloedvat (= een endotheel oppervlak), kan het spontaan stollen zonder enige toevoeging van buitenaf. Dit proces noemt men **het stollen langs de intrinsieke weg**. Bloed stolt ook als het in contact komt met lipoproteïnen uit beschadigde cellen (= tromboplastine). Dit laatste proces heet **stollen langs de extrinsieke weg**.

In figuur 1 worden beide manieren van stollen op schematische wijze weergegeven. Zowel bij het stollen langs de intrinsieke weg als bij het stollen langs de extrinsieke weg, verloopt de thrombinevorming via een serie gekoppelde aktiveringen van in het plasma aanwezige proenzymen; het produkt van de eerste reaktie fungeert als enzym in de tweede reaktie, het produkt van de tweede reaktie fungeert als enzym in de derde reaktie etc.

Zoals blijkt uit figuur 1 komen de intrinsieke en de extrinsieke weg samen in de aktiveringsreaktie van faktor X. Het produkt van deze reaktie, faktor X_a , kataliseert op zijn beurt weer de omzetting van prothrombine in thrombine.

Omdat ieder enzymmolekuul meerdere proenzymmolekulen kan aktiveren, verloopt het hele stolproces via een cascade mechanisme waarbij de vorming van het eindprodukt thrombine niet lineair versneld verloopt. (Macfarlane, 1964; Davie and Ratnoff, 1964;

Macfarlane, 1969). Een geordend en gekontroleerd verloop van de verschillende reaktiestappen in de stollingscascade wordt bereikt door de grote mate van specificiteit van de betrokken enzymen en een systeem van positieve en negatieve terugkoppelingen (zie hieronder).

Met uitzondering van faktor XIIIa (een transglutaminase) zijn alle enzymen uit de stollingscascade proteases behorende tot de klasse der serine esterases. De aktiveringen worden tot stand gebracht door beperkte proteolyse, d.w.z. dat het aktiverende enzym slechts een beperkt aantal peptide bindingen in het substraat molekuul hydrolyseert.

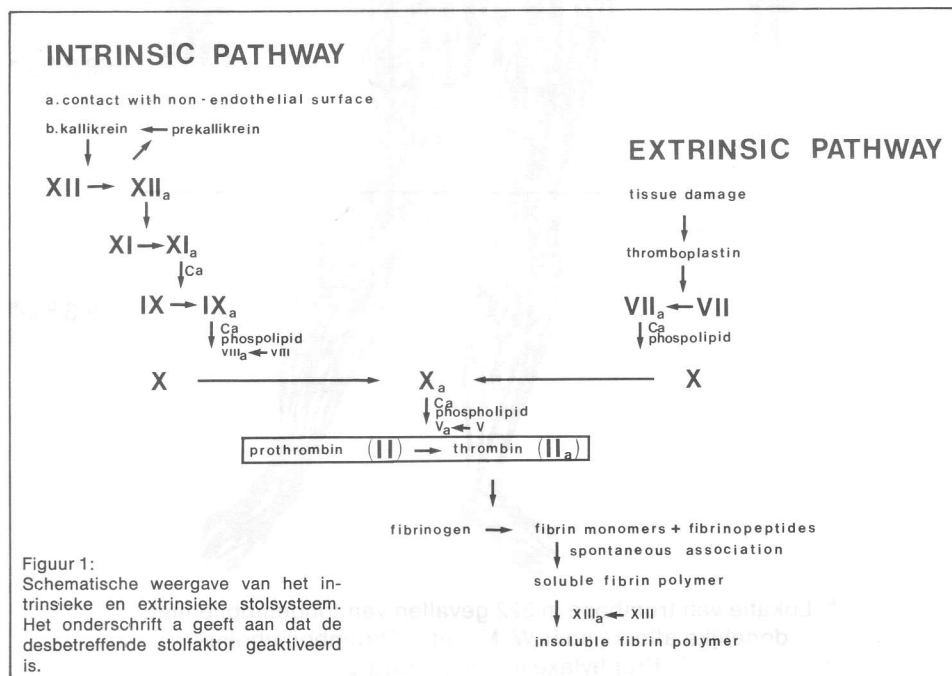
De factoren V en VIII worden geaktiveerd door thrombine (een voorbeeld van positieve terugkoppeling). De factoren Va en VIIIa zijn zelf niet enzymatisch aktief, maar ze vormen complexen met respektievelijke factoren X_a , en IX_a en modificeren hierbij de aktiviteit van deze enzymen in positieve zin. Daarom worden de factoren Va en VIIIa paraenzymen genoemd. (Hemker et.al 1969).

Tenslotte worden, zoals ook is aangegeven in figuur 1, verschillende re-

aktiestappen in het cascadesysteem dramatisch versneld door toevoeging van bepaalde fosfolipide structuren. De lipide-afhankelijke aktiveringsstappen verlopen via de vorming van specifieke lipide-eiwit aggregaten. (Hemker et.al., 1977, Tans et.al., 1978; Zwaal, 1977).

Het uiteindelijke zichtbare resultaat van het op gang brengen van het cascadeproces is de omzetting van oplosbare fibrinogene molekulen in onoplosbare fibrine polymeren. Dit is zeker de meest spektakulaire werking van het cascade eindprodukt thrombine, maar gezien vanuit een fysiologisch standpunt misschien de minst belangrijke. In het geval van een volledige afwezigheid van fibrinogeen is er alleen sprake van een bloedingsneiging, terwijl haemofilie patiënten met een gewijzigde thrombinevorming vaak ernstige bloedingen vertonen. De andere fysiologische funkties van thrombine zijn:

- De aktivering van trombocyten: Thrombine induceert de plaatjes „release” reaktie en de omzetting van de reversibele plaatjes plug in de irreversibele plaatjes plug (Booyze and Rafelson, 1972).





- De aktivering van de factoren V en VIII (Colman, 1969; Lagaz et.al, 1975). Deze aktivering laat zien dat de stolling een autokatalytisch proces is. Thrombine aktiveert echter niet alleen de factoren V en VIII, het breekt de geaktiveerde factoren Va en VIIa na verloop van korte tijd ook weer af. Het stollingsproces is dus niet alleen autokatalytisch, maar ook zelf beperkend.
- Thrombine kan een klein H-terminaal peptide van het prothrombine molecuul afsplitsen; prothrombine wordt hierbij omgezet in prethrombine 1 (zie deel 2 figuur 3). Prethrombine 1 wordt door faktor Xa veel trager geaktiveerd dan het oorspronkelijke prothrombine molecuul (Magnusson, 1975). De thrombinevormingsreactie wordt dus vertraagd door zijn eigen eindproduct (een voorbeeld van negatieve terugkoppeling).
- De aktivering van faktor XIII. Faktor XIIIa is een transglutaminase, dat de vorming van een chemische binding katalyseert tussen een lysine residu in een fibrine monomeer, gelegen naast het eerste in het netwerk van fibrine polymeren. (Folk and Chung, 1973).

Uit de hierboven gegeven inleiding zal het duidelijk zijn dat de circulatie van geaktiveerde stolfactoren in het bloed een uitermate gevaarlijke situatie zou scheppen. Daarom komen er in het plasma remmers van de geaktiveerde stolfactoren voor. Daar de vorming van actieve stolfactoren „explosief” verloopt en op gang gebracht wordt door een plaatselijke beschadiging van het bloedvat, terwijl de remmers van de geaktiveerde stolfactoren overal aanwezig zijn, kunnen de actieve stolfactoren slechts gedurende een korte tijd (tijdens welke de vormingssnelheid groter is dan de inaktiveringssnelheid) bestaan. Hierdoor beperkt het stolproces zich tot de plaats van de beschadiging. In tabel I zijn de bekende, in plasma voorkomende remmers van de actieve stolfactoren weergegeven. (Gallimore and Fareid, 1979).

Er zijn overtuigende aanwijzingen dat antithrombine III de belangrijkste fysiologische thrombine remmer is. Het verklaart ongeveer 50% van de totale progressieve antithrombine aktiviteit, terwijl α_1 -antitrypsine ieder ongeveer 25% verklaren (Ogston and Bennett, 1977). De remmende werking van antithrombine III wordt sterk bevorderd door heparine (In de oudere literatuur wordt een thrombine remmer genaamd heparine cofaktor beschreven.

Er is aangetoond, dat deze heparine cofaktor identiek is aan antithrombine III). Antithrombine III neutraliseert ook de factoren VIIa, Xa, IXa en XIa. Een totale deficiëntie aan antithrombine III is niet bekend, waarschijnlijk omdat dit een lethale omstandigheid zou zijn.

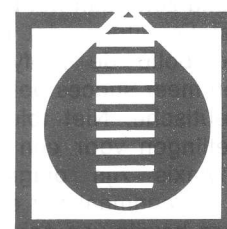
Congenitale partiële antithrombine III deficiënties met een antithrombine III-gehalte van 50% van de normaalwaarde zijn wel beschreven. In deze gevallen komt veelvuldig thrombose voor. Dit toont duidelijk het grote belang van de remmers van de bloedstolling aan.

(Hemker and Kahn, 1976).

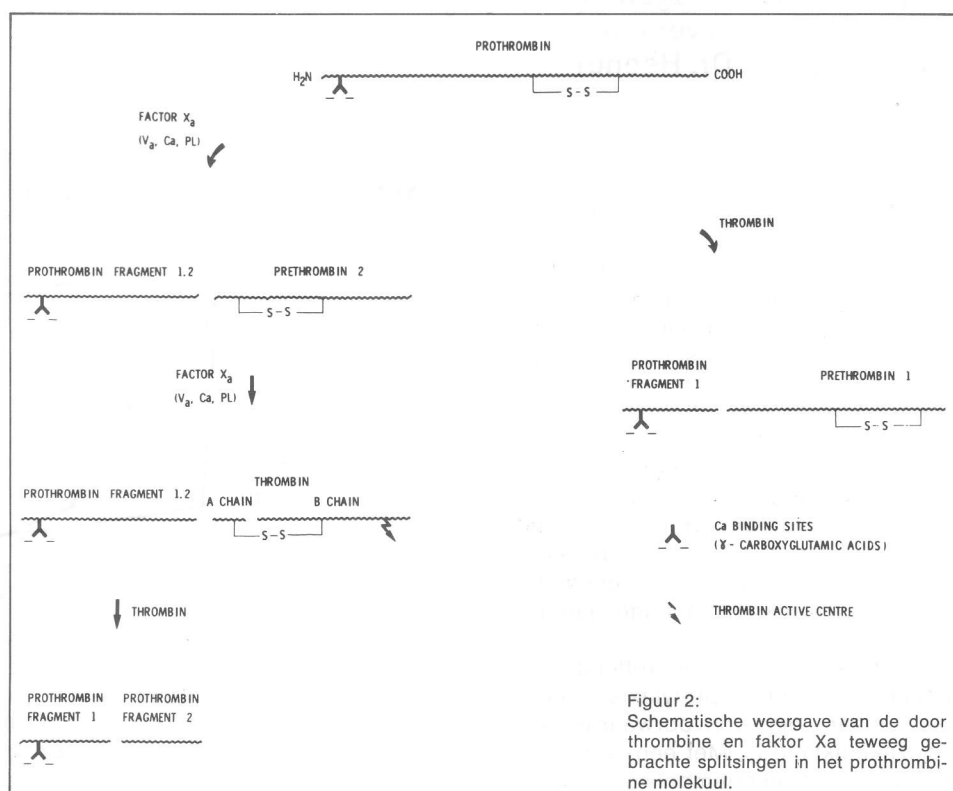
TABEL I

Bekende remmers van de actieve stolfactoren.

α_2 -macroglobuline
inter- α -trypsin inhibitor
C₁-esterase inhibitor
inter- α -antiplasmin
 α_2 -antiplasmin
antiaktivator
 α_1 -antichymotrypsine
Antithrombine III
 α_1 -antitrypsine
Kallikreïne inhibitor



**Symbool
voor
stolling**



Figuur 2:
Schematische weergave van de door thrombine en faktor Xa teweeg gebrachte splitsingen in het prothrombine molecuul.